Dr BALTHAZARD

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

PARIS
J.-B. BAILLIÈRE ET FILS
—
1904



TITRES

—

Elève de l'Ecole Polytechnique (1891-1893).
Interne des hôpitaux (1899).
Lauréat de l'Institut, prix Montyon (1901).
Chef des travaux pratiques de bactériologie et d'hématologie à l'Institut de médecine coloniale (1902-1904).
Docteur en médecine (1903).

LISTE CHRONOLOGIQUE

DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

—

1897

Sur l'emploi des rayons de Rœntgen pour l'étude de la motricité stomacale (en collaboration avec J.-Ch. Roux). *Soc. de biologie*, 12 juin.

Note sur les fonctions motrices de l'estomac du chien. *Soc. de biologie*, 10 juillet.

Etude des contractions de l'estomac chez l'homme à l'aide des rayons Rœntgen. *Soc. de biologie*, 24 juillet.

Note sur la pathogénie de l'érythème radiographique. *Soc. de biologie*, 17 juillet.

Les actions physiologiques attribuées aux rayons X leur sont-elles dues? *Revue générale des sciences*, 30 novembre.

1898

Etude du fonctionnement moteur de l'estomac à l'aide des rayons de Rœntgen (en collaboration avec J.-Ch. Roux). *Archives de physiologie*, janvier.

Thrombo-phlébite variqueuse de la saphène externe. Traitement par phlébectomie (en collaboration avec Longuet). *Presse médicale*, 7 décembre.

1899

Sur l'emploi du bioxyde de sodium dans l'étude de la fonction respiratoire (en collaboration avec Desgrez). *Académie des sciences*, 6 février.

Applications du bioxyde de sodium à la régénération de l'air confiné (en collaboration avec Desgrez). *Journal de phys. et de path. gén.*, mars.

Les éléments de diagnostic et de pronostic fournis par la cryoscopie (en collaboration avec Claude). *Académie des sciences*, 20 novembre.

Diphtérie toxique guérie par les injections massives de sérum artificiel (en collaboration avec Richardière). *Gaz. des maladies infantiles*, 5 décembre.

La toxicité urinaire dans ses rapports avec l'isotonie (1er mémoire) (en collaboration avec Claude). *Journal de phys. et de path. générales*, mai.

Toxicité urinaire et isotonie ; considérations critiques (en collaboration avec Claude). *Soc. de biologie*, 2 juin.

1900

La toxicité urinaire dans ses rapports avec l'isotonie (2e mémoire) (en collaboration avec Claude). *Journal de phys. et de path. gén.*, janvier.

Détermination de la toxicité urinaire. Cause d'erreur due au défaut d'isotonie de l'urine et du sang (en collaboration avec Claude). *Revue de médecine*, avril.

Note sur les rapports entre la toxicité vraie d'une solution et sa tension osmotique (en collaboration avec Claude). *Soc. de biologie*, 27 mai.

De la toxicité urinaire (en collaboration avec Claude). XIIIe congrès intern. de méd. Section de path. gén., août.

La cryoscopie dans les affections du cœur et des reins (en collaboration avec Claude). *Presse médicale*, 17 février.

Applications de la cryoscopie à l'étude des maladies du cœur et des reins (en collaboration avec Claude). XIIIe congrès intern. de méd. Section de path. gén., août.

La cryoscopie des urines dans les maladies du cœur et des reins (en collaboration avec Claude). *Journal de phys. et pathol. génér.*, septembre.

1er Mémoire. Maladies du cœur.
2e — Maladies des reins.
3e — Affections cardio-rénales.

Cryoscopie des urines dans quelques maladies infectieuses (en collaboration avec Claude). *Journal de phys. et de path. gén.* novembre.

La cryoscopie des urines de la polyurie nerveuse (en collaboration avec Souques). XIIIe congrès intern. de méd. Section de neurologie, août.

Etude de la diurése produite par les injections intraveineuses de solutions hypertoniques. *Soc. de biologie,* 9 juin.

Application à l'homme de la régénération de l'air confiné au moyen du bioxyde de sodium (en collaboration avec Desgrez). *Académie des sciences,* 13 août.

Endocardite aiguë végétante des valvules sigmoïdes de l'artère pulmonaire (en collaboration avec Souques). *Soc. méd. des hôpitaux,* 27 avril.

Le tubage dans les croups rubéoliques (en collaboration avec Richardière). *Soc. de pédiatrie,* 9 janvier.

Présentation d'une nouvelle pince à fausses membranes. *Soc. de pédiatrie,* 13 mars.

1901

Variations boraires de l'excrétion urinaire chez l'homme normal. *Soc. de biologie,* 16 février.

La cryoscopie des urines (en collaboration avec Claude). 1 volume de la collection des *Actualités médicales.*

Les applications médicales de la cryoscopie. *Gaz. des hôpitaux,* 4 mai.

Les lécitbines du foie à l'état normal et pathologique. *Soc. de biologie,* 2 novembre.

Les lécithines des foies gras d'oie. *Soc. de biologie,* 7 décembre.

1902

Effets de la décapsulation du rein (en collaboration avec Claude). *Journal de phys. et de path. gén.,* mai.

Application à l'homme de la régénération de l'air confiné au moyen du bioxyde de sodium (en collaboration avec Desgrez). *Journal de phys. et de path. gén.,* mai.

Nouvelle méthode de régénération de l'air confiné à l'aide du bioxyde de sodium, application à l'homme et aux animaux (en collaboration avec Desgrez). *Annales d'hygiène publique et de médecine légale*, juillet.

Le cœur à l'état normal et au cours de la grossesse (en collaboration avec le professeur Bouchard). *Académie des sciences*, 1er décembre.

1903

Le cœur des tuberculeux (en collaboration avec le professeur Bouchard). *Académie des sciences*, 2 février.

Le cœur à l'état pathologique (en collaboration avec le professeur Bouchard). *Académie des sciences*, 2 mai.

Le cœur des tuberculeux (en collaboration avec le professeur Bouchard). *Revue de la tuberculose*, avril.

Sur un cas de méningite aiguë cérébro-spinale (*diplococcus meningitidis aureus*). *Journal de phys. et de path. gén.*, janvier.

Toxine et antitoxine typhiques. Thèse de doctorat, juillet.

Les injections intra-cérébrales de toxine typhique. *Soc. de biologie*, 7 novembre.

Nombreuses analyses de travaux étrangers, allemands et italiens, publiées dans le *Journal de physiologie et de pathologie générales* depuis 1899 et dans la *Revue de la tuberculose*, depuis 1902.

RADIOSCOPIE

Etude du Fonctionnement moteur de l'estomac à l'aide des rayons de Rœntgen (en collaboration avec J.-Ch. Roux).

Technique. — Nous avons montré que l'on peut apercevoir le contour de l'estomac grâce à un artifice qui consiste à additionner les aliments de sous-nitrate de bismuth (0 gr. 10 par cc.) Il est alors possible d'étudier sur l'écran fluorescent les mouvements de l'estomac chez la grenouille, le chien et même l'homme, à condition de choisir un sujet maigre.

Ce procédé a de nombreux avantages sur ceux qui ont été jusqu'ici employés par les physiologistes dans l'étude du fonctionnement moteur de l'estomac ; le meilleur, qui consiste à étudier l'évacuation de l'estomac après création d'une fistule gastrique, comporte en effet une cause d'erreur capitale, liée à l'existence d'adhérences entre l'estomac et la paroi.

Au contraire, grâce aux rayons X, il est possible d'obtenir chez la grenouille des radiographies instantanées de l'estomac devenu opaque grâce à l'emploi du sous-nitrate de bismuth. Si donc on déroule une pellicule sensible derrière la grenouille, il est possible d'obtenir des épreuves chronophotographiques de l'estomac qui permettent d'en analyser les mouvements. La seule précaution à prendre consiste à doubler de plomb les obturateurs des appareils cinématographiques ordinaires. Chez le chien et chez l'homme, où il n'est plus possible d'obtenir des épreuves radiographiques assez rapidement, on se contente de tracer à la plume sur l'écran toutes

les 5 secondes, par exemple, les contours de l'estomac, choso facile grâce à la lentour de propagation des ondes péristaltiques.

Résultats. — *Fonctionnement moteur de l'estomac.* — Les ondes musculairos naissent vers lo milieu de la grande courbure, la paroi se creuse à ce niveau d'un sillon léger, puis l'onde progresse, atteignant do nouvelles fibres musculaires, tandis que les fibres précédentes se relâchent. A mesure qu'elle approcho du pylore, le sillon qu'elle marque se creuse davantago, sur la grande courbure comme sur la petito, si bien qu'à la fin l'estomac est divisé en deux parties inégales; la partic inférieure forme un antre pylorique où les matières sont tassées par l'onde qui progresse vers le pylore toujours fermé. Enfin, lorsque l'ondo est à quelques millimètres du pylore, les matières passent dans la première partie de l'intestin grêle qui se contracte aussitôt et chasse les matières plus loin : c'est l'onde pylorique qui se continue sur le duodénum, comme nous avons pu lo voir sur le chien. Pendant ce temps, uno onde nouvelle s'est formée sur la grande courbure de l'estomac ; ello apparaît au moment où se forme l'antre prépylorique, comme pour y chassor les matières contenues dans la cavité de l'estomac. Quelquefois, lorsque l'évacuation est lente, cette contraction ne progresse pas, ello meurt sur place uno fois que l'antre prépylorique s'est formé; en général, elle descend comme la première, creusant un sillon de plus en plus profond, tandis qu'une onde nouvelle naît sur la grande courbure. On peut étudier tous ces détails sur les radiographies en série de l'estomac do la grenouille et sur le chien ; chez l'homme, on ne peut voir que les contractions qui se propagent sur la grande courbure, la petite courbure étant cachée par l'ombre de la colonne vertébrale.

D'autre part, comme nous avons pu le voir chez la grenouille, sur l'estomac viennent mourir les contractions œsophagiennes. Elles descendent, s'étalent sur le cul-de-sac

supérieur, qu'elles dépriment, puis s'effacent et ne semblent pas se continuer avec los contractions de la région prépylorique.

La seule différence, au point de vue fonctionnel, que nous ayons pu constater entre l'estomac de la grenouille, celui du chien ou celui de l'homme, tient à la vitesse de propagation des ondes. Chez la grenouille, elles sont plus lentes et se succèdent toutes les 30 secondes environ ; chez lo chien et chez l'homme, elles se suivent à 10 ou 15 secondes d'intervalle et mettent 20 à 30 secondes à se propager depuis leur point d'origino jusqu'au pylore.

En résumé, dans ces trois espèces animales, *l'estomac présente au point de vue fonctionnel deux parties distinctes : la partie supérieure, qui sert de réservoir aux aliments et où les contractions, s'il y en a, ne sont pas visibles sur l'écran ; la région pylorique, qui est vraiment l'organe moteur de l'estomac et qui, par des mouvements péristaltiques violents et périodiques, chasse peu à peu dans le duodénum les matières accumulées dans l'estomac.*

Evacuation des liquides et des solides. — Nous avons essayé de discerner quelques-unes des causes qui provoquent les contractions de l'organe et qui règlent son évacuation. Un premier fait que nous avons noté c'est la façon différente dont se comporte l'estomac après l'ingestion de liquides ou de solides. Lorsque l'on fait ingérer à l'animal uno substance liquide quelconque (eau, sirop de sucre, et aussi chez la grenouille albumine d'œuf crue),dès quo le liquide est rassemblé dans l'estomac, le duodénum commence à se remplir; chez le chien ot chez l'homme, les contractions de la région prépylorique apparaissent en même temps, l'estomac continue à se vider régulièrement et lentement, en chassant à chaque contraction uno potite quantité de liquide dans le duodénum. Les substances solides se comportent tout autrement : la viande crue ou l'albumine d'œuf coagulée s'accumulent dans

l'estomac et y séjournent longtemps, le pylore reste fermé et rien ne pénètre dans le duodénum. *Chez la grenouille à qui on a fait avaler un demi-centimètre cube d'albumine coagulée, les contractions de la région prépylorique et l'évacuation de l'estomac ne commencent guère que 3 heures et demie à 4 heures plus tard. Sur le chien, c'est à peu près la même chose.*

Action de l'eau, des solutions de peptone et des solutions d'acide chlorhydrique sur la contraction de l'estomac. — Le fait que l'estomac reste immobile pendant 3 heures au moins après l'ingestion d'un aliment solide nous a permis d'établir la valeur de quelques substances pour provoquer les mouvements de la région prépylorique. Deux nous ont paru avoir une action réelle, la peptone et l'acide chlorhydrique.

Toutes ces expériences ont été faites sur un chien apprivoisé, que n'effrayait plus l'ampoule de Crookes, de façon à éliminer autant que possible les troubles nerveux qui auraient pu modifier le fonctionnement de l'estomac.

L'eau pure ne produit rien : elle disparaît rapidement, absorbée par la muqueuse gastrique, ou plutôt évacuée par le pylore, en filtrant à travers le contenu stomacal solide.

Le premier effet de l'ingestion d'une solution de peptone, à un moment quelconque de la digestion, est d'amener une sécrétion abondante et durable. On voit en effet apparaître dans l'estomac une couche liquide qui persiste pendant une heure, une heure et demie et, quand elle disparaît, c'est que le liquide de sécrétion s'est intimement mêlé aux aliments solides ; tout le contenu stomacal ne forme plus qu'une masse pâteuse, fluide, homogène, en train de s'évacuer dans le duodénum. En même temps, *la solution de peptone excite la contraction de l'estomac. Si l'estomac présente déjà des contractions, l'ingestion de peptone les exagère immédiatement, que le contenu stomacal soit représenté par des aliments solides ou liquides, qu'il soit acide ou alcalin. Si l'es-*

tomac est immobile, au contraire, il faut un certain temps, 15 à 20 minutes, avant qu'apparaissent les contractions de la région prépylorique; elles persistent, en général, pendant toute la durée de l'évacuation de l'estomac.

Avec l'acide chlorhydrique à 3 p. 1000, on constate à peu près les mêmes phénomènes ; la seule différence que nous ayons constatée, c'est qu'il a fallu plus longtemps pour que les contractions de l'estomac apparaissent, trois quarts d'heure environ, tandis qu'une solution de peptone dans les mêmes conditions les fait apparaître en un quart d'heure. Peut-être, par suite, l'acide chlorhydrique n'amène-t-il de contractions qu'en exagérant la production de peptone.

Ainsi lorsque la teneur du contenu stomacal en peptone a atteint une valeur déterminée, cette peptone exerce une action excitante sur la motricité stomacale et les aliments sont évacués dans l'intestin grêle. Les travaux de Wertheimer et Lepage ont prouvé que l'arrivée de l'acide chlorhydrique dans le duodénum provoque la sécrétion pancréatique, ceux de Morat et Doyon ont établi que la chasse biliaire est déterminée par le contact de la peptone avec la muqueuse duodénale. Ainsi nous paraît expliqué par des raisons d'ordre chimique, par la constitution même du contenu gastrique et duodénal, l'automatisme des phénomènes moteurs et sécrétoires de la digestion.

Etudes radioscopiques sur les dimensions du cœur à l'état normal et pathologique.

Le procédé de Guilleminot permet d'obtenir sur l'écran fluorescent un tracé exact de la projection orthogonale du cœur à l'aide des rayons X.

Dans les recherches que nous avons poursuivies avec notre maître le professeur Bouchard, nous avons reporté ce tracé à l'aide d'un papier calque sur une feuille de papier, et en avons

évalué l'aire en centimètros carrés avec le planimètre d'Amsler. Nous avons pu ainsi nous rendre compte des erreurs parfois considérables auxquelles conduit la détermination des dimensions du cœur à l'aide de la percussion.

Interprétation des valeurs de l'aire cardiaque S. — Il est bien évident que la seule considération de la surface cardiaque ne peut renseigner immédiatement sur la grandeur de cet organe, quel que soit l'individu. Une jeune femme, grêle, mince et petite, n'a pas droit à un muscle cardiaque aussi développé qu'un homme fort, musclé et grand. Et, même à taille égale, la complexion et la musculature ne sauraient rester sans influence sur les dimensions du cœur.

Il importe donc de chercher à quelle unité on doit rapporter l'aire cardiaque pour avoir des résultats comparables. Après avoir étudié divers coefficients, nous avons retenu seulement $\frac{S}{P}$, rapport de l'aire cardiaque au poids du sujet, qui donne des résultats intéressants chez les sujets normaux. Mais il n'a plus d'importance chez les malades, l'amaigrissement corporel, auquel ne participe évidemment pas le cœur, ayant pour effet d'accroître sa valeur.

L'unité de choix, même chez les individus normaux, est l'albumine fixe des tissus. Nous avons donc adopté pour unité le poids d'albumine fixe normale avant l'amaigrissement A_N, c'est-à-dire le poids d'albumine fixe que possède un sujet normal de même âge, même taille, même complexion et même musculature que le malade considéré (1).

Le cœur a l'état normal. — Ce choix est justifié par ce fait que, chez les sujets normaux, c'est le coefficient $\frac{S}{A_N}$ qui élimine le mieux l'influence des différences individuelles de l'aire car-

(1) La musculature est estimée d'après l'épaisseur des tendons, c'est-à-dire telle qu'elle était avant l'amaigrissement. Pour le calcul de A_N, nous avons utilisé les tables de Bouchard, *in* Traité de pathologie générale, t. III (Troubles préalables de la nutrition).

diaque, et en particulier l'influence du sexe. En effet, pour 12 hommes normaux et 27 femmes, nous avons trouvé les moyennes suivantes :

	S	$\frac{S}{A_N}$	Pression artérielle.
Chez l'homme	90 cmq. 2	9,40	16,4
Chez la femme	76 —	9,49	16,3

Le cœur chez les femmes enceintes. — Chez les femmes enceintes, les mêmes déterminations ont fourni les moyennes suivantes : S = 86 cmq. 6; $\frac{S}{A_N} = 10$; pression artérielle 16.

Chez les femmes enceintes, se manifeste donc une hypertrophie évidente, le rapport $\frac{S}{A_N}$ étant égal à 10, au lieu de 9,49 chez les femmes normales. La pression artérielle, par contre, n'est pas accrue.

De plus, on constate sur les tracés une sorte d'encoche au niveau du ventricule gauche qui se substitue à la saillie habituellement observée; cette dépression paraît liée au relèvement de la pointe par l'abdomen distendu; elle est constante pendant la grossesse et ne se rencontre qu'exceptionnellement en dehors d'elle.

Le cœur dans les états pathologiques. — Normal dans la syphilis, les maladies des organes génitaux chez la femme et la plupart des maladies aiguës, le cœur apparaît légèrement dilaté ou hypertrophié dans l'artério-sclérose, la convalescence des maladies aiguës, et toujours très augmenté de volume dans les cardiopathies et les néphrites. Il peut au contraire être petit chez certaines chlorotiques.

Le cœur des tuberculeux. — Nous avons examiné en tout 90 tuberculeux : 48 hommes, 39 femmes, un enfant de 15 ans et 2 femmes atteintes d'hydropneumothorax. Négligeant ces 3 derniers cas, les moyennes d'ensemble donnent :

$S = 82$ cmq, 7 et $\frac{S}{A_N} = 9{,}28$; pressiou artériello 15 cm. 8.

A ne considérer que ces moyennes, il semble donc que le cœur des tuberculeux soit plus petit que le cœur dos individus normaux, la valour de $\frac{S}{A_N}$ étant 9,28, inférieure à la normale 9,45.

En réalité, ces moyennes sont fictives et peu instructives, car elles englobent des tuberculeux à la troisième période, chez lesquels le cœur présente une dilatation, symptomatique des lésions pulmonaires.

Pour tirer de cette étude des conclusions précises, il importe do grouper les tuberculeux suivant la période de la maladie à laquelle ils sont arrivés. Voici les moyennes obtonues :

	S	$\frac{S}{A_N}$
1re période	80 cmq, 3	9,01
2e —	82 — 1	8,96
3e —	85 — 4	9,83

La valeur $\frac{S}{A}$, qui caractérise la graudeur du cœur, nettement inférieure à la normale dans les deux premières périodes de la tuberculose, lui est supérieure à la troisième période.

Les tuberculeux peuvent se diviser en deux catégories : dans la première, nous rangerons ceux qui, non prédisposés à devenir tuberculeux, ont contracté la maladie grâce à des contacts intimes, répétés; dans la secondo, les prédisposés.

Los premiers étaient normaux avant de devenir tuberculeux; leur cœur avait en moyenne des dimensions normales.

Si donc on pouvait les éliminer de l'ensemble, la petitesse du cœur s'accuserait encore plus marquée chez les malades restants, et l'on est en droit de conclure que cotte petitesse du cœur constituo une prédisposition à la tuberculose.

$\frac{S}{A_N}$ étant en moyenne, chez les tuberculeux, inférieur de 0,50 à la valeur normale, c'est dire qu'il est alloué à ces malades 0cmq.50 d'aire cardiaque de plus qu'aux individus normaux par kilogramme d'albumine fixe, soit, pour un homme ayant 10 kg. d'albumine fixe, une différence sensible de 5 cmq. En réalité, si l'on admet, ce qui est peu, qu'un individu sur deux est devenu tuberculeux par suite des conditions de contagion fatale, ce nombre doit être doublé, et *la différence entre l'aire cardiaque des tuberculeux par suite de prédisposition et les individus normaux, toutes conditions semblables, atteint au moins 10 centimètres carrés.*

Les dystrophies qui portent sur le muscle cardiaque constituent donc une prédisposition à la tuberculose, comme il résulte de l'examen du cœur dans les deux premières périodes de la maladie.

A la troisième période, le rapport $\frac{S}{A_N}$ prend des valeurs élevées, en rapport avec la dilatation cardiaque, qui ne survient qu'à cette période. D'ailleurs $\frac{S}{A_N}$, dont la valeur 9,83 est supérieure à la normale 9,45, n'indique pas exactement l'accroissement des dimensions du cœur, puisque les malades que nous avons en vue avaient primitivement un cœur plus petit que normalement. Ce n'est pas la différence 9,83 — 9,45 qu'il faut envisager pour avoir une idée exacte de la dilatation cardiaque, mais bien la différence 9,83 — 9. *Pendant la troisième période de la tuberculose, par suite de la sclérose pulmonaire et de l'extension des lésions caséeuses et cavitaires, la dilatation cardiaque se traduit en moyenne par une augmentation de l'aire cardiaque de 10 centimètres carrés environ.*

RÉGÉNÉRATION DE L'AIR CONFINÉ PAR LE BIOXYDE DE SODIUM

Le problème de la régénération de l'air confiné a depuis longtemps sollicité l'attention des chercheurs. On conçoit en effet combien la physiologie et l'hygiène, sans parler de la navigation sous-marine, sont intéressées à la solution de cet important problème : la physiologie, pour la simplification de l'étude de la fonction respiratoire; l'hygiène, pour la purification de l'atmosphère des milieux insuffisamment aérés.

I. Principe et étude de la méthode. — Le réactif destiné à régénérer l'air vicié par le séjour d'un animal dans un espace clos doit, non seulement dégager l'oxygène nécessaire et absorber l'acide carbonique éliminé, mais encore fixer ou détruire les substances toxiques (hydrogène sulfuré ou phosphoré, toxines, etc.) qui accompagnent l'acide carbonique. C'est dans le but de satisfaire le mieux possible à ces trois conditions que nous avons proposé avec Desgrez le bioxyde de sodium.

Ce corps se décompose *à froid, par l'action de l'eau seule*, en produisant de l'oxygène, d'une part, et, de l'autre, un alcali puissant, la soude, qui fixe l'acide carbonique au fur et à mesure de son élimination; mais, dans cette décomposition même, le bioxyde de sodium se comporte comme un *oxydant énergique, capable de détruire les substances toxiques et volatiles éliminées par l'organisme.*

Etude du bioxyde de sodium. — Le bioxyde de sodium (Na^2O^2), qui se prépare industriellement aujourd'hui, est connu depuis les travaux de M. Vernon-Harcourt, qui en a indiqué la préparation et les principales propriétés. Ce corps a fait le sujet d'un grand nombre de recherches analytiques, industrielles ou thérapeutiques, toutes basées sur son action oxydante en présence de l'eau. M. Vernon-Harcourt a, en

effot, montionné sa facile décomposition par l'eau, avec production d'oxygène et de soude. Cette réaction n'ayant été indiquée qu'au point de vue qualitatif, nous en avons repris l'étude, en vue de déterminer ses conditions exactes, ainsi que le rendement en oxygène du bioxyde fourni par l'industrie.

Il résulte de nos dosages que l'équation de décompositien

$$Na^2O^2 + H^2O = 2NaOH + O$$

est oxacte pour le bioxyde de sodium industriel.

II. Action des produits contenus dans l'air confiné sur le bioxyde de sodium. — Le bioxyde de sodium n'est pas attaqué par l'acide carbonique sec; avec la vapeur d'eau, il donne des hydrates, sans perdre d'oxygène. L'acide carbonique humide au contrairo décompose ce corps avec formation de carbonate et dégagement d'oxygène.

L'oxydo de carbone se fixe sur le bioxyde de sodium selon l'équation suivante :

$$Na^2 O^2 + CO = CO^3 Na^2.$$

En faisant passer un courant d'hydrogène sulfuré sur $Na^2 O^2$, nous avons observé une fixation partielle du gaz ; le produit de la réaction prend feu spontanément au contact de l'air.

On sait que le principe toxique de l'air confiné est surtout formé de toxines volatiles, constituant le poison pulmonaire de MM. Brown-Séquard et d'Arsonval. Comme ces toxines n'ont pas été isolées, nous n'avons pas pu songer à les soumettre à l'action du bioxyde de sodium. Pour montrer cependant eombien ce corps peut facilement oxyder une base organique de stabilité moyenne, nous l'avons fait réagir sur l'aniline, $C^6H^5 AzH^2$.

Si l'on agite cette base avec de l'eau, on en obtient une solution (1 p. 30 à 15°) qui prend une coloration violette très intense au contact des hypochlorites alcalins. Cette réaction

est caractéristique de la présence de l'aniline. Verse-t-on au contraire cette solution d'aniline sur un peu de bioxyde de sodium, il y a immédiatement destruction de la base, l'hypochlorite de soude ne donne plus aucune coloration avec la solution. L'expérience est simple, elle nous paraît démonstrative.

III. Application aux animaux. — Après avoir étudié en détail les propriétés du bioxyde de sodium au point de vue spécial qui nous intéresse, et avoir ainsi établi les bases de la méthode de régénération que nous proposons, nous avons fait, sur le cobaye et le chien, des expériences qui démontrent nettement la possibilité de prolonger la vie de ces animaux en vase clos, soit en provoquant la décomposition du bioxyde par de l'eau tombant goutte à goutte sur ce corps, soit, plus simplement, en plaçant à côté d'eux du bioxyde de sodium en poudre, l'eau provenant, dans ce cas, de l'air expiré.

IV. Application a l'homme. — Dans les expériences faites sur l'homme, le bioxyde de sodium tombe automatiquement dans l'eau du régénérateur, en quantité convenable et réglable suivant les besoins, tandis qu'un appareil de ventilation très simple assure un contact suffisamment renouvelé entre l'air vicié de l'espace clos et le milieu réagissant.

Nous n'insisterons pas sur le dispositif des appareils permettant de régénérer l'atmosphère des grands espaces clos, ce dispositif, en effet, est calqué, aux dimensions près, sur celui que nous avons adopté pour l'appareil portatif destiné à l'homme qui doit pénétrer isolément dans les milieux où l'air est irrespirable : incendies, galeries de mine, égouts. fosses d'aisances, chambres de plomb, etc... Comme ce dernier appareil est d'ailleurs celui qui résout le problème de la régénération sous sa forme la plus ardue, étant donné le petit volume d'air dont on dispose, c'est sur sa description et son mode de fonctionnement que nous devons surtout insister.

Cet appareil comprend trois parties essentielles (fig. 1) :

1° Un distributeur chargé d'assurer la chute régulière du bioxyde de sodium dans l'eau. C'est une boîte prismatique en acier, divisée en compartiments par dix tablettes horizontales superposées. Grâce à une crémaillère qui se déplace verticalement, un mouvement d'horlogerie déclenche, à

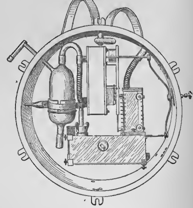


Fig. 1. — Appareil portatif.

intervalles de temps égaux, chacune de ces tablettes chargées de bioxyde de sodium.

2° Une boîte cubique, également en acier, contenant de l'eau et placée sous l'appareil précédent. Au fur et à mesure que les tablettes prennent la position verticale, elles déversent leur bioxyde dans l'eau de cette boîte ; l'oxygène et la soude produits concourent alors simultanément, chacun pour sa part, à la régénération de l'atmosphère initiale.

3° Un petit ventilateur, mis en mouvement par un moteur

électrique primitivement actionné par des accumulateurs. Dans nos derniers appareils, il est mis en marche par le mouvement d'horlogerie qui assure également la distribution du bioxyde de sodium. Ce ventilateur détermine la circulation continuelle de l'air dans l'appareil et l'espace clos où se trouve le sujet.

L'air se trouvant légèrement échauffé dans sa régénération même, nous le faisons passer, à sa sortie du milieu réagissant, dans un réfrigérant qui le ramène à sa température initiale. Ce réfrigérant a d'abord été formé d'une simple glacière, garnie d'un mélange de glace et de sel marin; nous préférons actuellement utiliser un récipient à chlorure de méthyle qui assure une réfrigération plus parfaite et produit, en même temps, la condensation de l'excès de vapeur d'eau contenue dans l'air régénéré.

Toutes les pièces que nous venons de passer en revue sont réunies entre elles et enfermées dans une boîte en aluminium, de forme circulaire, se fermant hermétiquement par un couvercle également en aluminium, appliqué sur des vis à bascule, avec une rondelle de caoutchouc interposée.

L'appareil, devant être mis en marche sans aucun retard dans la plupart des circonstances où il trouvera son application, doit donc toujours être préparé d'avance : à cet effet, le récipient est rempli d'eau, les tablettes chargées de bioxyde. Pour éviter l'altération de ce dernier, une plaque mobile, à charnière, vient obturer l'orifice qui sépare la boîte à bioxyde du régénérateur dans lequel nous avons mis l'eau. Il faut, en outre, mettre l'appareil en marche de l'extérieur; cette manœuvre comporte le déclenchement du mouvement d'horlogerie, d'une part, le rabattement de la tablette de séparation, de l'autre. Elle est réalisée par le dispositif représenté sur la partie droite de la figure. Pour le réfrigérant, on le met en marche, au moment du besoin, en ouvrant le robinet placé à l'extérieur de la boîte. —

Fig. 2.— Appareil en place.

Cette boîte est munie de bretelles qui permettent de la placer, à la façon d'un sac de soldat, sur le dos du sujet ayant déjà revêtu la veste scaphandre. Deux tubes munis de raccords permettent de relier le régénérateur à la veste.

Le poids de l'appareil, prêt à fonctionner, est de 12 kilogrammes. Deux minutes suffisent, en général, à un homme exercé, pour se mettre en état de l'utiliser immédiatement (fig. 2).

Résultats. — Le dispositif que nous venons de décrire permet un séjour commode, de trois quarts d'heure au minimum, dans l'appareil hermétiquement clos. Le sujet ainsi isolé du milieu extérieur dépense, pour ce laps de temps, 150 grammes environ de bioxyde de sodium; 200 grammes de chlorure de méthyle assurent une réfrigération et une condensation suffisantes pour toute la durée de l'expérience.

Une fois ce premier point bien établi, nous avions encore à démontrer la parfaite étanchéité du système total : veste, casque, régénérateur, etc... Nous avons, dans ce but, placé un homme muni de l'appareil dans une pièce close, dont l'atmosphère a été rendue irrespirable par la combustion d'une suffisante quantité de sulfure de carbone. L'acide sulfureux produit rendait, en effet, tout séjour impossible dans cette pièce, même pendant le temps le plus court. Notre sujet a pu y séjourner jusqu'à trois quarts d'heure sans ressentir la moindre atteinte du gaz toxique qui l'environnait.

L'appareil que nous venons de décrire se prête à des applications multiples. Comme appareil de sauvetage, il nous semble devoir rendre des services aux sapeurs-pompiers, puisatiers, etc..., à qui il permettra de pénétrer dans les espaces envahis par la fumée. Grâce à l'*étanchéité parfaite*, que les méthodes de renouvellement d'air jusqu'ici employées et comparativement expérimentées par nous ne permettaient pas de réaliser, le sapeur-pompier, par exemple, ne craindra pas d'affronter les milieux rendus dangereux par la diffusion des gaz les plus toxiques : oxyde de carbone, gaz de l'éclairage, hydrogène sulfuré, etc... Les mineurs, ainsi que les ouvriers des diverses industries chimiques, pourront y avoir recours non seulement comme moyen de sauvetage, mais encore comme appareil destiné à faciliter, à multiplier

les moyens d'exploitation industrielle. Des appareils basés sur le même principe et de construction analogue permettront le séjour d'équipes entières d'ouvriers dans des espaces confinés, tels que galeries souterraines, égouts, tunnels en percement, sous-marins, cabines et chambres de chaufferie dans les navires. N'est-il pas enfin possible que l'hygiène médicale tire parti de notre méthode de régénération de l'air et de nos appareils pour améliorer, dans les cas si nombreux où la ventilation habituelle ne peut être assurée, l'aération des chambres de malades.

RECHERCHES DIVERSES

Le tubage dans les croups rubéoliques

MM. Netter et Josias avaient avancé que le tubage dans les croups rubéoliques détermine des ulcérations laryngées graves, et qu'il résultait de son emploi une mortalité considérable voisine de 100 pour 100. A la suite de ces affirmations, la trachéotomie était seule utilisée lorsque survenait une sténose laryngée chez un enfant atteint de rougeole.

Nous avons montré dans ce travail, fait en collaboration avec le docteur Richardière, notre maître, que, dans les croups rubéoliques, le tubage peut donner des résultats presque identiques à ceux qu'il donne dans les croups diphtériques.

Dans 36 cas de ce genre, le tubage a été employé; il y a eu 24 guérisons et 12 morts. Ces cas se décomposent de la façon suivante : 14 rougeoles non compliquées de diphtérie avec 9 guérisons et 5 morts, soit 35 p. 100 de mortalité; 22 rougeoles compliquées de diphtérie avec 15 guérisons et 7 morts, soit 30 p. 100 de mortalité.

Ces pourcentages diffèrent peu de ceux obtenus à l'hôpital Trousseau pour le tubage dans la diphtérie sans rougeole, qui donne 27 à 29 p. 100 de mortalité.

Dans les cas mortels, la broncho-pneumonie a presque toujours été la cause de la mort; à l'autopsie, on a trouvé, avec les lésions de broncho-pneumonie, des ulcérations sous-glottiques identiques à celles que l'on observe dans les intubations prolongées chez les diphtériques.

Dans quelques cas, une intubation de quelques heures seulement a été nécessaire ; dans 20, cas le tubage a été unique, dans 12 cas, deux tubages ont été nécessaires. Dans les 3 cas

où il a fallu pratiquer trois tubages, les enfants ont succombé.

En résumé, dans les croups rubéoliques, il faut retarder le plus possible l'intervention, par l'emploi des moyens médicaux propres à modérer le spasmo glottique, mais lorsque celle-ci s'impose, il faut recourir au tubage, que l'on pourra d'ailleurs renouveler au bout de 24 ou 48 heures. Si la sténose persiste encore, il devient indiqué d'avoir recours à la trachéotomie.

Endocardite aiguë végétante des valvules sigmoïdes de l'artère pulmonaire.

Cette observation, publiée avec notre maître Souques, outre la localisation unique de l'endocardite aiguë au niveau de l'orifice pulmonaire, présentait plusieurs particularités intéressantes. Tout d'abord, malgré la présence de végétations volumineuses à l'orifice pulmonaire, on ne trouvait pas trace d'infarctus pulmonaire. D'autre part, pendant la vie, existait un souffle systolique, râpeux, dur, intense, siégeant au niveau du 3e espace intercostal, à 3 centimètres du bord gauche du sternum. A cause de la fixité du souffle, de son timbre râpeux, d'un bruit de va et vient, et d'un frémissement à la palpation, on porta le diagnostic de péricardite, avec réserves sur l'existence d'une insuffisance tricuspidienne. Cette observation nous paraît démontrer les grandes difficultés du diagnostic clinique de la localisation des souffles dans l'endocardite aiguë.

Recherches sur les lécithines hépatiques.

Dans les analyses du foie données jusqu'à ce jour, les lécithines sont confondues avec les graisses et la cholestérine dans l'extrait éthéré. Seuls, MM. Dastre et Morat, en 1879, communiquant à la Société de biologie le résultat de leurs

recherches sur la dégénérescence graisseuse dans l'intoxication phosphorée, ont mis en évidence, par un examen purement qualificatif du reste, l'existence de notables quantités de lécithine dans le foie de leurs animaux.

Ayant repris l'étude de cette question, nous avons trouvé que le foie à l'état normal contient une forte proportion de lécithine. Pour estimer les variations pathologiques de cette substance, il importait donc de procéder à des dosages précis.

A l'état normal, nous avons trouvé en moyenne 0,85 p. 100 de lécithine dans le foie du cobaye, 1,30 p. 100 dans le foie du lapin, 1,28 p. 100 chez un homme mort d'accident.

Chez deux cobayes morts en état d'inanition, en quatre jours, le foie renfermait 2,50 p. 100 de lécithine. L'intoxication phosphorée aiguë a donné chez le cobaye 2,42 p. 100, et l'intoxication subaiguë 2,90 p. 100; nous avons vu 3,04 p. 100 chez le chien.

Chez un homme mort d'urémie, le foie contenait 2,52 p. 100 de lécithine; chez une jeune fille morte de diphtérie toxique, 2,63 p. 100.

La tuberculose a donné 2,37 p. 100 chez un cobaye et 4,31 p. 100 chez un homme (le foie de cet homme renfermait 84 grammes de lécithine).

Enfin, nous avons étudié la teneur du foie en lécithine chez le lapin après injection de toxine typhique.

Pour une dose non mortelle :

Au bout de	1 heure 3/4	1,65 p. 100
—	3 heures 1/2	1,50 —
—	64 —	1,90 —
—	104 —	1,70 —
—	10 jours	2,70 —
—	15 jours	3,17 —

Pour une dose plus faible :

Au bout de	2 heures	1,85 p. 100
—	4 —	2,13 —

Dose mortelle en 2 heures :

Au moment de la mort	1,85 p. 100

Dose mortelle en 12 heures :

Au bout de 4 heures 1/2	1,37 p. 100
— 8 —	2,13 —
Au moment de la mort	1,79 —

Ainsi, *dans tous les cas pathologiques que nous avons examinés, la teneur du foie en lécithine s'est trouvée accrue*, qu'il s'agît d'infection (tuberculose, diphtérie), d'intoxication par poisons minéraux (phosphore), par poisons microbiens (toxine typhique) ou d'auto-intoxication (inanition, urémie).

On trouvera plus loin l'interprétation de ces faits dans notre étude sur la toxine et l'antitoxine typhiques.

Enfin, nous avons dosé la lécithine dans les *foies gras d'oie*. Un premier foie contenait 50 p. 100 d'extrait alcoolo-éthéré et *9, 8 p. 100 de lécithine*. Un autre foie a fourni des valeurs encore plus élevées, 54 p. 100 d'extrait alcoolo-éthéré et *22, 9 p. 100 de lécithine*.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES ET CLINIQUES SUR LA SÉCRÉTION URINAIRE

En 1881, Feltz et Ritter ont montré quo l'injection intraveineuse d'urine amène la mort des animaux en expérience; on 1883, le professeur Bouchard a *mesuré* la toxicité de l'urine et édifié la doctrine de l'auto-intoxication. Cette doctrine repose entièrement sur la toxicité urinaire Il faut admettre, en effet, pour qu'il puisse y avoir auto-intoxication, que l'organisme fabrique des poisons qu'il excrète à chaque instant par la voie rénale, d'où toxicité du liquide excrété, et enfin que, dans certains états pathologiques, les poisons ayant été produits en même quantité que normalement, il en a été excrété une moindre quantité, d'où diminution de la toxicité urinaire.

Tel a été le point de départ des nombreuses recherches poursuivies pendant ces vingt dernières années sur la fonction rénalo, et qui ont eu pour but d'évaluer le degré de perfection de la dépuration urinaire.

La méthode du professeur Bouchard pour la mesure de la toxicité urinaire a été attaquée de divers côtés, et Van den Bergh a condensé toutes les critiques, en niant non seulement la possibilité de mesurer la toxicité, mais même la possibilité de prouver sa réalité.

Nous avons repris avec Claude l'étude de cette méthode, dans l'intention d'écarter les critiques injustifiées. Quant aux critiques justifiées, nous les avons précisées et nous avons montré que, si elles correspondaient à des causes d'erreur *évitables*, elles n'entamaient en rien la doctrine de l'auto-intoxication.

Mais la recherche de la toxicité urinaire est délicate, et si elle peut servir à résoudre nombre de problèmes pathogé-

niques ossentiols, elle ne constitue pas un procédé clinique d'exploration de la fonction rénale. C'est pourquoi nous nous sommes efforcés, toujours en collaboration avec Claude, de déduire do l'étude de la cryoscopie des urines uno méthode rapide, inoffensive pour le malade, qui permît de suivre au jour lo jour les variations du fonctionnement rénal. D'autre part, la fonction rénale est une résultante : l'intégrité du rein est nécessaire à l'égal de l'intégrité de cœur pour que la fonction atteigne sa perfection. Lorsque la dépuration devient insuffisante, la cryoscopio nous a fourni lo moyen de discerner la part du cœur et la part du rein dans le processus pathologique.

Toxicité urinaire. — Causes d'erreur dues au défaut d'isotonie et à la pléthore.

Mesure de la toxicité urinaire. — Nous mosurons la toxicité urinaire, en injectant l'urine filtrée dans la veine marginale de l'oreille du lapin, à l'aide d'une seringue de 20 centimètres cubes, pourvue à son extrémité d'un robinet à deux voies qui permet de la remplir autant de fois qu'il est nécossaire, sans introduire de bulles d'air dans les vaisseaux de l'animal.

On a objecté tout d'abord que la mesure faite plusiours fois de suite avec la même urine donnait des résultats différents; ce fait ne se produit jamais lorsqu'on emploie une technique invariable. Celle que nous utilisons au laboratoire du professeur Bouchard consiste dans l'injection très régulière de l'urine avec une vitesse telle que la mort du lapin survienne en 10 minutes : pour arriver à ce résultat, il est nécessaire de faire une expérience préalable, donnant une idée approximative de la toxicité de l'urine; lorsqu'on a ce ronseignement, il est facile de calculer la vitesse d'injection nécessaire pour faire pénétror, en 10 minutes environ, dans la circula-

tion la quantité do liquide qui détermino la mort. Dans ces conditions, les résultats obtenus sont très voisins les uns des autres, et les écarts négligeablos; c'est ainsi qu'avec une solution d'hydrato de chloral à 17 pour 100 additionnée de chlorure de sodium, de tello façon qu'elle ait même point de congélation que le sang, c'est-à-dire — 0°,56, il a fallu dans quatre expériences par kilog. de lapin 23 centimètres cubes 8, 23 centimètres cubes 4, 23 centimètres cubes 5 et 24 centimètres cubes 4, soit en moyenne 23 centimètres cubes 8, avec un écart moyen de 0 centimètre cube 3, soit $\frac{1}{80}$ de la doso mortelle et un écart maximum de 0 centimètre cube 6, soit $\frac{1}{40}$ de la dose mortelle.

Cette approximation, duo au grand soin apporté dans ces expériences dont la durée a varié seulemont de 9 à 11 minutos, n'est pas toujours atteinte, et n'est nullemont nécessaire pour estimor la valeur de la toxicité d'une urine.

Lorsque les poisons sont dilués dans une grando quantité d'eau, lorsque la dose mortelle par kilog. dépasse 100 centimètres cubes, la précision est beaucoup moins grande, car la mort survient autant du fait de la toxicité chimique que du fait de la pléthore, qui semble apporter un élément un peu variable d'un lapin à l'autre. C'est ainsi que, dans quatre injections d'une durée de 9 à 10 minutes pratiquées avec une solution de chloral à 4 pour 100, rendue isotonique par addition de chlorure de sodium, nous avons obtenu pour la dose mortelle par kilog. les valeurs suivantes : 118 contimètres cubes, 107 contimètres cubes, 100 centimètres cubes, 93 centimètres cubes; la moyonne est de 104,5 et l'écart moyen de 8 centimètres cubes, soit $\frac{1}{13}$ do la dose mortelle, et l'écart maximum 13 centimètres cubes 5 ou $\frac{1}{8}$ de la dose mortelle.

Il suffira, lorsqu'on mesurera la toxicité d'urines tuant à des doses supérieures à 100 centimètres cubes, de multiplier les expériences, l'approximation obtenue ci-dessus étant encore très suffisante au point de vue des déductions pathologiques.

Ainsi l'injection intraveineuse constitue une méthode qui, employée avec une technique précise, fournit des résultats suffisamment constants; il nous reste à rechercher si, à côté de la toxicité chimique, n'interviennent pas d'autres causes de nocivité dont il est nécessaire de tenir compte lorsqu'on veut mesurer cette toxicité.

Critique des objections faites a la mesure de la toxicité urinaire. — En dehors de l'objection, qui vise l'instabilité des résultats obtenus, et qui tombe devant les faits que nous venons de rapporter, à condition que l'on emploie toujours la même technique, on a soulevé d'autres critiques qu'il nous faut maintenant passer en revue.

Tout d'abord on a pensé que l'injection élevait la tension intravasculaire et qu'il en résultait une gêne notable pour le bon fonctionnement du cœur; mais la pression intravasculaire reste indépendante de la pression qui existe dans la seringue à injection, l'aiguille de Pravaz constituant un tube capillaire interposé entre la seringue et les vaisseaux et ces derniers réglant eux-mêmes la pression intravasculaire. Cette critique disparaît d'ailleurs devant les mesures de Dastre et Loye, qui prouvent que la pression du sang varie à peine pendant l'injection. On pouvait se demander si, le liquide injecté étant à la température ordinaire, il n'en résultait pas pour le lapin un refroidissement nuisible; la température du lapin est 40° environ, si le liquide injecté a la température de 15°, la différence est de 25°; si l'on injecte 40 centimètres cubes par kilog., l'animal portera ces 40 centimètres cubes de 15° à 40°, ce qui exigera une dépense de 1 cal. $\times$ 25 $\times$ 0,040, soit 1 calorie par kilog. Il en résulte

que si le lapin emprunte cette calorie à ses propres tissus, sa température s'abaissera seulement de 1° environ, en admettant même qu'il soit incapable de mettre en jeu d'une façon réflexe les centres thermorégulateurs, et de diminuer ainsi la déperdition extérieure de calorique. Ce raisonnement est d'accord avec les faits, et la toxicité n'a pas changé lorsqu'au lieu d'injecter l'urine à la température ordinaire on l'a préalablement portée à la température du lapin.

Un raisonnement analogue permet d'affirmer que l'acidité de l'urine ne peut pas être un facteur de nocivité au cours de l'injection. En effet, l'acidité urinaire normale est de 2 gr. en acide oxalique par 24 heures (A. Gautier), soit environ 1 gr.30 par litre.

Or si l'on injecte 40 centimètres cubes d'urine par kilogramme, l'acidité de ces 40 centimètres cubes correspondra à 0 gr. 052 d'acide oxalique, puisque l'acidité de 1000 centimètres cubes est 1 gr. 30. Ces 0 gr. 052 d'acide oxalique seraient capables de saturer, comme un calcul simple permet de le voir, 0 gr.046 de soude. Or l'alcalinité du sang du lapin répond à celle d'une solution de soude renfermant de 2 à 4 grammes de soude par litre (Drouin), soit 3 grammes; les 77 grammes de sang que possède le lapin par kilogramme ont donc une alcalinité qui répond à $\frac{5 \text{ gr. } 77}{1,000} = 0$ gr. 231; comme l'urine injectée n'est capable de saturer que 0 gr. 046 de soude par kilogramme, l'injection aura pour effet d'alcaliniser les $\frac{0,046}{0,231}$ ou $\frac{1}{5}$ de l'alcalinité du sang. Ainsi l'acidité de l'urine diminuera du cinquième de sa valeur l'alcalinité du sang de lapin, ce qui ne peut être une condition nocive puisque normalement cette alcalinité peut varier du simple au double.

Tel est, à notre avis, le meilleur argument pour prouver que l'acidité de l'urine n'intervient pas dans la toxicité uri-

naire. Certes de nombreux auteurs ont pu montrer directement que la neutralisation de certaines urines n'a pas changé leur toxicité, mais on conçoit qu'une semblable expérience ne puisse réussir avec toutes les urines. En effet, avec les urines un peu denses, la neutralisation amène la précipitation d'un certain nombre de sels, et surtout de phosphates ; ceux-ci sont capables d'entraîner avec eux les substances les plus toxiques de l'urine, de la même façon qu'ils peuvent, dans d'autres conditions, entraîner les diastases si bien qu'en injectant les urines neutralisées et filtrées, il est possible de constater une diminution de la toxicité urinaire, mais cela, non pas parce qu'on a neutralisé l'urine, mais parce que, au cours de cette opération, on a pu faire disparaître des substances qui intervenaient dans la toxicité urinaire.

Il nous reste encore une objection à écarter avant d'arriver aux critiques justifiées que nous devrons retenir. C'est celle qui a trait à la possibilité de coagulations intracardiaques ou intravasculaires provoquées par l'injection d'urine; ces coagulations, qui peuvent amener la mort de l'animal à un moment quelconque de l'expérience et conduisent par suite à une évaluation erronée de la toxicité, prennent une importance capitale lorsqu'il s'agit d'injection de sang ou de sérum sanguin, et constituent un obstacle insurmontable à la mesure de la toxicité de ces humeurs par injection intravasculaire : mais nous ne pensons pas que l'urine possède un pouvoir coagulant dont il faille se préoccuper. Au cours des nombreuses injections d'urines que nous avons pratiquées, nous n'avons jamais observé de coagulation. Nous ne nions d'ailleurs pas qu'il soit possible d'en rencontrer avec certaines urines, en particulier avec celles qui renferment de grandes quantités d'albumine, du sang ou du pus, mais il suffit de pratiquer l'autopsie du lapin immédiatement après sa mort et de rejeter l'expérience lorsque, exceptionnellement, on constatera l'existence d'un caillot intracardiaque.

Influence de la pléthore et de l'isotonie sur la toxicité urinaire. — Certains auteurs refusent d'admettre la possibilité de mesurer la toxicité urinaire et attribuent la mort au cours de l'injection intravasculaire à l'action globulicide exercée par l'urine injectée, celle-ci n'étant pas isotonique avec le sang du lapin. Van den Bergh, allant plus loin encore, nie la réalité de la toxicité urinaire et attribue uniquement au défaut d'isotonie la mort de l'animal.

Il est certain que l'urine hypotonique par rapport au sang du lapin gonfle les globules rouges et dissout l'hémoglobine qu'ils renferment, et que l'urine hypertonique au contraire les ratatine.

Pour éliminer cette cause d'erreur dans la mesure de la toxicité, il faudrait diluer l'urine hypertonique jusqu'à la rendre isotonique au sérum sanguin du lapin, c'est-à-dire jusqu'à ce qu'elle congèle à — 0°56. Il faudra alors pour tuer l'animal une quantité déterminée de cette dilution, dont on déduira la dose mortelle de l'urine primitive.

En opérant ainsi, il n'est pas rare de rencontrer des urines qui, diluées à l'isotonio, donnent une toxicité plus grande que lorsqu'elles sont injectées en nature. Par suite, en cherchant à éviter l'erreur due au défaut d'isotonie, on en introduit une autre due à la pléthore et qui peut être beaucoup plus considérable.

D'où la nécessité de mesurer la toxicité avec l'urine non diluée et de faire subir aux résultats obtenus une correction calculée d'avance. Avec le professeur Bouchard, nous avons étudié directement l'influence de la pléthore et de l'osmonocivité sur la toxicité. Si l'on injecte une solution d'hydrate de chloral isotonique, à 45 0/00, congelant à — 0°56, il faut 425 milligrammes de chloral pour tuer un kilo de lapin en dix minutes, cette dose étant dissoute dans 10 centimètres cubes environ. Diluons cette solution de chloral de façon qu'elle ne renferme plus que 22 0/00, 8, 8 0/00, 4, 4 0/00 de

chloral; la tension osmotique restant invariable, grâce à l'addition de chlorure de sodium qui maintient le point de congélation de la solution à — 0°56, on constate qu'il ne faut plus avec ces diverses solutions que 405, 398, 392 milligrammes dissous respectivement dans 20, 45 et 90 centimètres cubes environ pour tuer un kilo de lapin.

Il faut 425 milligrammes en solution dans 10 centimètres cubes, pour tuer un kilo; il n'en faudra plus que les 0,95 en solution dans 20 centimètres cubes, les 0,93 dissous dans 45 centimètres cubes et les 0,92 dissous dans 90 centimètres cubes. Ce qui revient à dire que si l'on néglige, au point de vue de la pléthore, les 10 centimètres cubes injectés dans la première expérience, on aura dans cette expérience 1000 grammes de lapin tués par toxicité vraie, la solution étant isotonique et l'osmonocivité n'intervenant pas. Dans la seconde expérience, avec la solution à 22 0/00, les 20 centimètres cubes injectés ont tué seulement 960 grammes par toxicité vraie et 40 grammes par pléthore, la solution étant toujours isotonique. Et de même pour les expériences suivantes; la dernière montre qu'avec la solution à 4, 4 0/00 les 90 centimètres cubes injectés ont tué 920 grammes par toxicité chimique et 80 grammes par pléthore.

Il est donc possible de mesurer expérimentalement l'action de la pléthore en solution isotonique.

On pourra dire que si l'on tue un kilo d'animal avec 90 centimètres cubes d'une solution isotonique quelconque, 80 grammes de lapin ont été tués par la pléthore, 0 gramme par osmonocivité, 920 grammes par toxicité chimique. Enfin, si l'on injecte une solution de chlorure de sodium à — 0°56, elle tue uniquement par pléthore, et il en faut 340 centimètres cubes par kilo.

La pléthore exerce une perturbation dans la mesure de la toxicité de deux façons : en gênant le fonctionnement des divers organes par l'augmentation de la masse du sang, et en

modifiant les rapports entre la surface des capillaires par laquelle diffuse le poison et la teneur du sang en poison. Ce que nous avons mesuré expérimentalement est l'ensemble de ces deux causes.

En résumé, nous savons, pour les solutions isotoniques, quelle part revient à la pléthore et nous pourrons dire avec une approximation satisfaisante que si l'on admet qu'en injectant 10 centimètres cubes par kilo pour tuer l'animal, l'effet de la pléthore est négligeable, on tuera 50 grammes sur 1000 par pléthore quand on devra injecter 20 centimètres cubes, 70 grammes pour 45 centimètres cubes, 80 grammes pour 90 centimètres cubes, 380 grammes pour 200 centimètres cubes et finalement 1000 grammes pour 340 centimètres cubes. A l'aide de ces données, on pourra dire que si une solution isotonique tue à la dose de 120 centimètres cubes par kilo, ces 120 centimètres cubes tuent 130 grammes par pléthore et seulement 870 grammes par toxicité, l'osmonocivité étant nulle, c'est-à-dire qu'ils renferment 0 toxie 870 de toxicité chimique (1).

Il faut faire une correction analogue lorsque les solutions ne sont plus isotoniques. Nous prendrons un exemple en opérant avec des solutions de chloral et de chlorure de sodium congelant à — 1°,26. La solution à 44 0/00 de chloral congèle à — 0°,56 et tue à la dose de 425 milligrammes de chloral par kilo; additionnée de chlorure de sodium pour qu'elle congèle à — 1°,26, elle tue à la dose de 421 milligrammes de chloral. Le volume injecté a peu varié et seule est intervenue l'osmonocivité de la solution hypertonique; la dose mortelle qui tuait 1000 grammes par toxicité, dans le cas de solution isotonique, ne tue plus que 990 grammes avec la solution à — 1°,26, 10 grammes étant tués par osmonocivité. Donc avec les solutions congelant à — 1°,26 et tuant

(1) La toxie, unité de toxicité, est la quantité de toxicité qui tue 1 kilogramme de lapin, dans les conditions que nous avons indiquées.

avec 10 centimètres cubes environ par kilo, la toxicité chimique intervient pour 0,99, l'osmonocivité pour 0,01. On peut répéter avec les solutions à — 1°,26 les expériences déjà faites sur l'influence de la pléthore avec les solutions isotoniques et on trouve les résultats suivants :

Quantité de chloral contenue dans la dose mortelle.	44 °/oo chloral	22 °/oo	8,8 °/oo	4,4 °/oo.
	421 mmgr	400	376	358.
	dissous dans 10cc environ	dans 20cc	dans 42cc	dans 80cc.

Solution d'hydrate de chloral et de chlorure de sodium congelant à — 1°,26.

La solution à 8, 8 0/00 de chloral, additionnée de NaCl en quantité suffisante pour qu'elle congèle à — 1°,26 tue à la dose de 376 milligrammes de chloral, soit les 0,89 de 421 milligrammes, dose mortelle de la solution à 44 0/00. Ce qui veut dire que si le poison dissous dans 42 centimètres cubes qui tue un kilo d'animal était dissous dans 10 centimètres cubes, avec la même tension osmotique, il ne tuerait plus que 890 grammes.

Pour avoir le nombre de grammes de lapin que tuerait ce poison s'il était dissous dans 10 centimètres cubes de solution isotonique, il faut multiplier 890 par 0,99, ce qui donne 880 grammes. En résumé, lorsque 42 centimètres cubes d'une solution congelant à — 1°,26 tuent un kilo de lapin, ils tuent 880 grammes par toxicité chimique et 120 grammes par pléthore et osmonicivité.

Tous ces résultats et ceux obtenus avec des solutions congelant à — 0°,84, — 1°,94, — 2°,50 sont réunis dans le tableau ci-contre (fig. 3). Sa lecture est très facile; chaque courbe représente les résultats obtenus avec des solutions isotoniques entre elles. Supposons une solution d'hydrate de chloral et de chlorure de sodium congelant à — 1°,94 dont il a fallu, par exemple, 90 centimètres cubes pour tuer un kilo d'animal : nous chercherons 90 sur l'axe des abcisses et, sur l'ordonnée passant en ce point, nous trouverons sur la courbe

— 1°,94 un point qui correspond à 740; cela voudra dire que los 90 centimètres cubes do la solution expérimentée qui ont

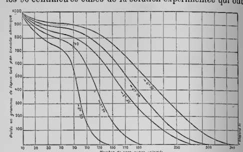


Fig. 3. — Tableau servant aux corrections des erreurs dues à la pléthoi e et aux défauts d'isotonie (1).

tué un kilo de lapin n'ont tué que 740 grammes par toxicité vraie, le reste étant tué par la pléthore et l'osmonocivité.

L'établissement d'un paroil tableau a coûté beaucoup d'efforts, car il a nécessité près de 160 expériences; il donne, comme on voit, la correction de pléthore et d'osmonocivité pour les solutions do chloral et de chloruro de sodium de titre quelconque en chloral, et congelant entre — 0°,56 et — 2°,50. On pense bien que la régularité des expériences n'est pas aussi parfaite que colle des courbes, mais néanmoius ce tableau correspond assez bien, sinon à toutes les expériences du moins à l'ensemble des résultats obtenus.

Si nous appliquons aux urines cos résultats obtenus avec le chloral, l'emploi de ce tableau sera très avantageux, sur

(1) Soit par exemple une urine coagulant à — 0°84 et tuant à la dose de 90 cc. par kilogramme. Dans ce tableau, nous trouvons sur la ligne verticale correspondant à 90, le point de rencontre avec la courbe — 0°84 correspond à 860, ce qui signifie que sur 1000 grammes de lapin, 860 grammes ont été tués par toxicité par les 90 cc. d'urine. Il devient aisé de calculer la dose mortelle pour un kilogramme et par suite la toxicité de l'urine.

tout avec les urines peu toxiques, pour lesquelles intervient surtout la pléthore.

Nous connaissons les volumes maxima que l'on peut injecter pour les diverses concentrations moléculaires, c'est-à-dire que lorsque nous aurons pu injecter par kilogramme par exemple 270 centimètres cubes d'une urine congelant à — 1°,26, nous serons en droit d'affirmer qu'elle ne renferme pas de substance toxique.

Une observation importante se dégage de l'examen du tableau, c'est que tant que l'on injecte moins de 100 centimètres cubes et que la solution congèle à moins de — 1°,94, les 7/10 au moins de l'effet produit doivent être rapportés à la toxicité.

Or ce sont là les limites habituelles de la tension osmotique et de la dose mortelle pour les urines que nous avons à injecter.

On pourrait encore objecter que nous considérons comme négligeable, au point de vue de la pléthore, l'injection de 10 centimètres cubes, alors que nous prouvons l'effet nocif de l'injection de 20 centimètres cubes. En réalité, nous ne considérons pas l'injection de 10 centimètres cubes comme négligeable, mais étant donné qu'il est exceptionnel de rencontrer des urines assez toxiques pour tuer avec une dose moindre de 10 centimètres cubes, en ramenant pour toutes les urines l'action des poisons urinaires à celle qu'ils auraient s'ils étaient dissous dans 10 centimètres cubes en solution isotonique, nous avons des résultats absolument comparables ; or, c'est là tout ce que nous cherchons, la toxicité urinaire étant une valeur relative et non absolue.

Cryoscopie des urines.

Toutes les recherches cryoscopiques reposent sur la loi de Raoult :

L'abaissement du point de congélation d'une solution est proportionnel au nombre des molécules dissoutes.

C'est-à-dire que si Δ représente en centièmes de degré

l'abaissement du point de congélation au-dessous de 0° d'une urine, on a le droit d'exprimer par cette même valeur Δ le nombre de molécules dissoutes dans un centimètre cube de cette urine.

Il est donc possible, grâce à cette simple détermination de la température de congélation d'une urine, d'évaluer immédiatement le nombre de molécules dissoutes dans la quantité d'urine de 24 heures. Si V est en effet le volume d'urine, ΔV représente le nombre de molécules dissoutes.

Rapportant pour avoir des valeurs comparables entre elles ΔV au poids P de l'individu, on obtient la valeur $\frac{\Delta V}{P}$, que nous avons dénommée *diurèse moléculaire totale.*

Mais les molécules qui méritent de retenir notre attention, lorsque nous étudions la perfection de la dépuration urinaire, sont les molécules élaborées, les molécules achlorées. En effet le chlorure de sodium traverse seulement l'organisme ; il peut jouer un rôle important comme régulateur des phénomènes osmotiques, mais il n'est pas toxique.

Il importait donc d'envisager une nouvelle valeur, à savoir: le nombre des molécules élaborées contenues dans l urine. Si p est le taux pour 100 de chlorure de sodium contenu dans cette urine, comme la solution à 1 pour 100 renferme 60 molécules (c'est-à-dire congèle à — 0° 60), l'urine renferme $60 \times p$ molécules de chlorure de sodium par centimètre cube et par suite ($\Delta - 60 \times p$) molécules achlorées ou élaborées. Nous avons désigné cette dernière valeur par δ. Elle nous permet de calculer $\frac{\delta V}{P}$, nombre de molécules élaborées renfermées dans l'urine de 24 h., rapporté au kilog. de poids du corps, que nous avons appelé *diurèse des molécules élaborées.*

Enfin nous avons prouvé que, chez l'individu normal, ainsi que chez les cardiaques dont les épithéliums rénaux sont intacts, le rapport de la diurèse moléculaire totale à la diurèse

des molécules élaborées, soit $\frac{\Delta V}{P}$: ou plus simplement $\frac{\Delta}{\delta}$, est inférieur à une valeur déterminée pour chaque valeur de $\frac{\Delta V}{P}$.

C'est ainsi que pour $\frac{\Delta V}{P}$	égal à 6000	$\frac{\Delta}{\delta}$ est inférieur à	2,10	quand le rein est sain
—	5500	—	2	—
—	5000	—	1,90	—
—	4500	—	1,80	—
—	4000	—	1,70	—
—	3500	—	1,60	—
—	3000	—	1,50	—
—	2500	—	1,40	—
—	2000	—	1,30	—
—	1500	—	1,20	—
—	1000	—	1,10	—
—	500	—	1,05	—

Nous avons montré également que les valeurs de $\frac{\Delta V}{P}$, comprises à l'état normal entre 2500 et 4000, variaient dans le même sens que l'activité de la circulation.

Si donc $\frac{\Delta V}{P}$ a une valeur inférieure à 2500, on sera en présence d'une insuffisance cardiaque ; si $\frac{\Delta V}{P}$ est supérieur à 4000, on aura au contraire affaire à l'hypersténie cardiaque.

De plus, si, pour une valeur de $\frac{\Delta V}{P}$, par exemple 2000, $\frac{\Delta}{\delta}$ a des valeurs supérieures à celle indiquée dans le tableau, 1,40, c'est qu'il existera une perturbation dans le fonctionnement des épithéliums rénaux.

Telle est, exposée aussi brièvement que possible, la méthode qui nous permet d'apprécier l'activité de la circulation cardiaque et l'état fonctionnel des épithéliums rénaux.

De plus, la valeur $\frac{\delta V}{P}$ nous renseigne sur l'ensemble de la

fonction rénale dont l'intégrité exige, on le voit, un bon fonctionnement à la fois du cœur et des épithéliums des *tubuli contorti* $\frac{\delta V}{P}$, c'est en effet la diurèse des molécules élaborées, elle a des valeurs comprises à l'état normal entre 1500 et 2400; lorsqu'elle atteint une valeur inférieure à 1500, la dépuration urinaire n'est plus assurée et des molécules élaborées, toujours toxiques, sont indûment retenues dans l'organisme.

Tous ces faits reposent uniquement sur l'étude clinique, accompagnée d'ailleurs, chaque fois que cela a été possible, du contrôle anatomo-pathologique. Ce sont des résultats *empiriques*.

Est-ce à dire qu'ils soient inexpliquables? Non, car ils cadrent absolument avec la théorie de la sécrétion rénale, telle que l'a conçue Koranyi.

Koranyi admet, avec Bowman et Heindenhain, que l'eau et le chlorure de sodium filtrent par les glomérules, tandis que l'issue de la partie restante de l'urine se fait au niveau de l'épithélium canaliculaire. Tandis que, dans les canalicules, l'urine se concentre par résorption d'eau, elle s'enrichit en substances extractives du sang par *échange moléculaire*, de telle façon que, pour chaque molécule venue du sang dans l'urine, une molécule de chlorure de sodium passe des canalicules dans le sang. Telle est la théorie de l'échange moléculaire.

Ainsi le nombre des molécules renfermées dans l'urine de 24 heures est égal à celui qui, dans le même temps, filtre par les glomérules; la nature des molécules a changé, mais non leur nombre. Il a donc filtré par les glomérules dans les 24 heures et par kilogr. de poids du corps, $\frac{\Delta V}{P}$ molécules. Or, il est évident que cette filtration glomérulaire varie avec l'activité de la circulation, et par suite la valeur de $\frac{\Delta V}{P}$ doit renseigner sur le fonctionnement cardiaque, ce que la clinique confirme, comme nous l'avons dit.

Quant au rapport $\frac{\Delta}{\delta}$, qui est égal à $\frac{\Delta V}{P} : \frac{\delta V}{P}$, c'est-à-dire au rapport de la diurèse moléculaire totale à la diurèse des molécules élaborées, il nous renseigne sur l'activité des échanges moléculaires dans les canalicules. Il exprime en effet le rapport entre le nombre des molécules ayant filtré par les glomérules, et celui des molécules qui se sont substituées à travers l'épithélium canaliculaire à des molécules de chlorure de sodium.

On conçoit que $\frac{\Delta}{\delta}$ dépende de la rapidité de la circulation. Car, en admettant que l'épithélium rénal fonctionne normalement, plus la circulation sera active et plus il filtrera de molécules par les glomérules, plus le courant sera rapide dans les canalicules ; dans ces conditions, les échanges moléculaires se feront moins nombreux que lorsque l'urine stagne dans les canalicules, et pour une même valeur de $\frac{\Delta V}{P}$, δ sera plus faible, et $\frac{\Delta}{\delta}$ sera augmenté. Ainsi tant que *le rein est sain*, $\frac{\Delta}{\delta}$ varie dans le même sens que $\frac{\Delta V}{P}$ et dans le même sens que l'activité circulatoire.

On montrerait de même que $\frac{\Delta}{\delta}$ doit diminuer, *le rein étant sain*, en cas de stase rénale.

Ce parallélisme se manifeste dans le tableau que nous avons établi empiriquement des valeurs que ne doit pas dépasser $\frac{\Delta}{\delta}$ pour une valeur donnée de $\frac{\Delta V}{P}$.

Mais s'il existe des altérations des épithéliums rénaux, elles créeront une barrière plus ou moins infranchissable entre le sang et le contenu des canalicules, et rendront l'échange moléculaire moins parfait. C'est-à-dire que, pour une valeur donnée de $\frac{\Delta V}{P}$, $\frac{\Delta}{\delta}$ atteindra des valeurs supérieures à celles qu'il ne dépasse pas quand le rein est sain.

Ainsi se treuvent expliqués les résultats auxquels neus a conduits l'observatien clinique. Mais (nous insistens sur ce point) la méthode cryoscopique ne repese pas sur l'hypothèse de Koranyi; celle-ci a simplement le mérite d'expliquer et de relier toutes les recherches cryescepiques sur la sécrétion urinaire. Lersque surgiront de neuveaux faits en désaccerd avec cette hypethèse, il sera nécessaire d'en chercher une autre.

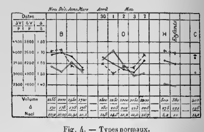


Fig. 4. — Types normaux.

Adultes. B... , 93 kg., régime alimentaire copieux.
D...., 73 kg, 30 avril, urine examinée après un régime alimentaire abondant.
1[er] mai, examen après absorption d'une quantité de NaCl double de la quantité habituelle ; régime alimentaire normal.
2 mai, régime normal, eane excès de NaCl.
3 mai, régime lacté mixte (féculents, lait).
7 mai, régime normal.
Enfants : H..., 24 kg, 8 ans, régime ordinaire.
C. ., 21 kg, 7 ans, régime ordinaire.

Les deux lignes horizontales plus accusées indiquent approximativement les limites extrêmes entre lesquelles oscillent les valeurs de $\frac{\Delta V}{P}$ et de $\frac{\delta V}{P}$ dans le cas d'éliminations normales.

Le trait plein représente la courbe de $\frac{\Delta V}{P}$.

Le trait pointillé représente la courbe de $\frac{\delta V}{P}$.

Le trait double représente la courbe de $\frac{\Delta}{\delta}$.

Si donc, sur un graphique, neus représentens les courbes

journalières de $\frac{\Delta V}{P}$, $\frac{\Delta}{\delta}$ en prenant soin de placer en regard des valeurs de $\frac{\Delta V}{P}$, les valeurs que $\frac{\Delta}{\delta}$ ne dépasse pas, quand le rein est sain, la courbe $\frac{\Delta}{\delta}$ sera située plus bas que la courbe $\frac{\Delta V}{P}$, tant que fonctionnera normalement l'épithélium rénal, et au-dessus d'elle lorsqu'il existera un trouble dans ce fonctionnement. Le seul examen de ces graphiques renseigne jour par jour sur l'activité de la circulation et sur la perméabilité des épithéliums (fig. 4).

Physiologie pathologique des maladies du cœur et des néphrites d'après la cryoscopie. — Nous avons appliqué cette méthode à l'étude de la physiologie pathologique des maladies du cœur et des néphrites.

La cryoscopie est évidemment impuissante à constituer une entité morbide, qui ne s'établit qu'en étudiant l'étiologie et l'anatomie pathologique d'une part, la symptomatologie et l'évolution de l'autre; elle nous renseigne uniquement sur le trouble de la fonction. Or, un organe peut être atteint par un grand nombre de causes morbides, et présenter à la suite les altérations morphologiques les plus diverses, mais sa fonction n'est troublée,en général, que d'une façon très simple : il peut y avoir hyperactivité ou, au contraire, insuffisance fonctionnelle.

C'est ainsi que, dans les *maladies du cœur*, la cryoscopie prouve, ce que la clinique avait déjà bien vu, que l'éréthisme cardiaque produit une tension artérielle exagérée et active la vitesse de la circulation du sang dans les vaisseaux, et en particulier dans les vaisseaux du rein; au contraire, les lésions valvulaires, les myocardites, amènent une insuffisance circulatoire souvent très manifeste. Le premier cas coexiste

avec l'élévation au-dessus de 4.000 des valeurs de $\frac{\Delta V}{P}$ (fig. 5),

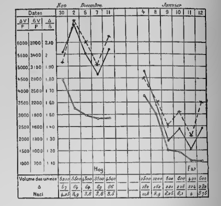


Fig. 5. — Types d'hypertrophie cardiaque.

Hog..., poids : 52 kg., hypertension artérielle, hypertrophie cardiaque.
Far..., poids : 56 kg., hypertrophie cardiaque compensatrice de lésions valvulaires. Le 8, le type d'insuffisance cardiaque apparaît et devient plus prononcé les jours suivants, à la suite d'une poussée de rhumatisme articulaire aigu.

le second cas avec leur abaissement marqué au-dessous de 3.000 (fig. 6).

Dans les affections cardiaques compensées cliniquement, la cryoscopie ne montre aucune différence avec les individus normaux ; mais que le malade se surmène, se livre à des excès, et elle révèle aussitôt une insuffisance circulatoire légère, que la clinique n'aurait pu déceler et qui oblige à formuler des réserves dans le pronostic. Mais où cette méthode est surtout appelée à rendre des services, c'est dans l'appréciation des modifications circulatoires qui surviennent

grâce aux moyens thérapeutiques : digitale, théobromine, gymnastique d'Oertel, etc.

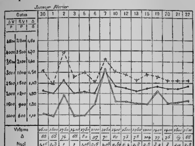


Fig. 6. — Type d'insuffisance cardiaque.

D..., poids : 48 kg., cœur forcé digitalique, légère insuffisance cardiaque.

Dans les *néphrites*, les indications fournies par la cryoscopie ne permettent pas de diviser, au point de vue fonctionnel, ces affections en deux catégories, comme on a tenté de le faire récemment : néphrites parenchymateuses, dans lesquelles la fonction du rein n'est pas diminuée ou même est exagérée, néphrites scléreuses, dans lesquelles il y a toujours imperméabilité rénale. Cette conception, basée sur des examens pratiqués une seule fois chez chaque malade (or, on sait déjà depuis longtemps combien les éliminations varient d'un jour à l'autre chez les rénaux), est loin d'être démontrée. Toutes les variétés de néphrites, d'après la cryoscopie, peuvent s'accompagner d'insuffisance ou être compensées, de même que, dans toutes les affections cardiaques, il peut y avoir circulation ralentie ou non.

Dans les *néphrites aiguës graves*, on peut observer une insuffisance épithéliale et glomérulaire, continue jusqu'à la mort, ou bien interrompue par des phases où la perméabilité

des épithéliums ou des glomérulos est suffisante (fig. 7). Dans les néphrites bénignes, à la période d'insuffisance, fait

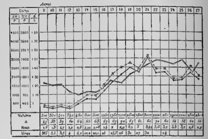


Fig. 7. — Néphrite *a frigore* grave; insuffisance rénale d'abord très accusée, puis éliminations normales et schéma d'insuffisance intermittente.

suite une période d'éliminatinns normales ou exagérées, et un retour passager, puis définitif au type normal. Enfin, il est possible qu'une néphrite aiguë ne s'accompagne à aucun moment d'insuffisance fonctionnelle, comme nons avons pu le voir récemment dans un cas de néphrite parcellaire, due vraisemblablement à une embolie microbienne.

Les *néphrites subaiguës* ou les *néphrites aiguës prolongées*, qui passent à l'état chronique, peuvent présenter de même des types très différents. On peut voir une insuffisance rénale continue pendant des mois, caractérisée dans nos formules par une diminution du fonctionnement épithélial, une perméabilité glomérulaire suffisante, et des éliminations de substances élaborées un peu inférieures à la normale ; mais la situation n'est pas immédiatemeut dangereuse quand les malades sont dans des conditions de régime alimentaire appropriées, et soumis à des traitements produisant des dérivations efficaces par d'autres voies. Dans d'autres cas, malgré des périodes d'insuffisance épithéliale passagères, los élimi-

nations sont suffisantes, quoique faibles ; il n'y a pas de menaces d'auto-intoxication, l'état des glomérules et de la circulation générale règle pendant longtemps le pronostic. C'est ce qu'on observerait, nous semble-t-il, plutôt dans les cas qui se rapprochent du type de la néphrite parenchymateuse classique, le gros rein blanc, à la période d'état de la maladie (fig. 8).

Mais dans les *néphrites subaiguës* ou *chroniques diffuses*, qui tendent plus ou moins vers la sclérose, nous avons constaté la même alternance que dans les autres variétés entre les périodes d'insuffisance plus ou moins marquée, parfois seulement ébauchée (d'après nos formules) et les périodes d'hyperactivité en quelque sorte compensatrice du rein.

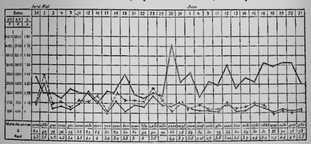


Fig. 8. — T..., poids : 37 kg. Néphrite chronique type parenchymateux, insuffisance rénale progressive.

Enfin, fréquemment, malgré l'existence de lésions certaines, la fonction rénale s'est montrée normale aussi bien à l'examen cryoscopique qu'au point de vue clinique, pendant un temps assez long.

Quant aux *néphrites chroniques*, caractérisées surtout par la *sclérose atrophique du rein*, et qui surviennent en général chez des individus dont le cœur et les vaissaux sont

également atteints par la sclérose, nous ne pouvons les considérer comme caractérisées par une imperméabilité continue. Bien au contraire, les individus atteints de cette forme de néphrite ont, pendant toute la période d'état de cette maladie, en dehors des crises accidentelles d'insuffisance rénale, des éliminations exagérées que caractérise d'une façon précise la valeur élevée de $\frac{\delta V}{P}$. Nous savons d'ailleurs

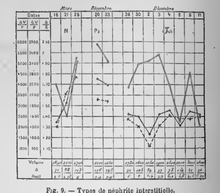


Fig. 9. — Types de néphrite interstitielle.

que, chez ces sujets, la tension artérielle est élevée. Si certains de leurs glomérules sont envahis par la sclérose, les autres offrent un volume plus considérable qu'à l'état normal; enfin, les épithéliums sont longtemps respectés. Il est vrai aussi que, chez eux, à la longue, les phases d'insuffisance apparaissent, de plus en plus rapprochées à mesure que les lésions progressent; à cette période, les valeurs de $\frac{\Delta V}{P}$ et $\frac{\delta V}{P}$ s'abaissent notablement. Mais, fait important, il

nous a semblé que les troubles fonctionnels trahissant l'insuffisance de la dépuration urinaire se montraient chez ces individus quand les valeurs de $\frac{\delta V}{P}$ faiblissaient, sans être aussi basses toutefois que chez les autres brightiques.

Ceci nous conduit à étudier les rapports de l'urémie et de l'insuffisance rénale. On ne peut dire qu'il y a rapport direct entre l'intensité des accidents d'auto-intoxication et l'abaissement des valeurs de $\frac{\delta V}{P}$, qui traduit l'insuffisance de la dépuration urinaire. C'est ainsi que, dans un cas de néphrite aiguë (fig. 7), dans lequel les valeurs de $\frac{\delta V}{P}$ furent pendant assez longtemps très basses, c'est à peine si l'on put constater de légers symptômes d'auto-intoxication ; il s'agissait, il est vrai, d'une néphrite primitive, survenue en pleine santé, chez un homme vigoureux, avec parfaite intégrité des autres organes. Au contraire, N... (fig. 9), artério-scléreux, présente, le 16 mars, des accidents suburémiques, céphalée, épistaxis très abondantes, avec des valeurs de $\frac{\delta V}{P}$ qui sont loin d'être aussi basses que dans le cas précédent; il s'agit d'un alcoolique dont le foie fonctionne vraisemblablement assez mal.

Que l'urémie ne soit pas sous la dépendance exclusive du rein, cela ne semble pas douteux; le foie est susceptible, lorsqu'il est sain, de détruire, dans certaines limites au moins, les poisons que le rein ne peut éliminer ; mais ce qui se dégage de nos examens cryoscopiques, c'est que, dans tous les cas d'urémie confirmée, les valeurs de $\frac{\delta V}{P}$ sont très basses, et la dépuration urinaire par suite très minime, tantôt du fait de l'insuffisance épithéliale seule, plus souvent grâce à l'insuffisance glomérulaire qui lui est associée (fig. 10).

Comme on le voit, en résumé, nous constatons en général dans les néphrites des périodes de perméabilité normale

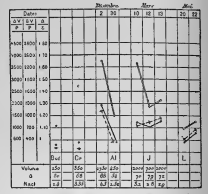


Fig. 10. — Néphrites diverses, période terminale, urémie. Types d'insuffisance rénale.

succédant à des phases d'insuffisance plus ou moins longues, plus ou moins accentuées, suivant les cas, quelquefois l'imperméabilité a paru continue, mais rarement, et ce n'est guère que dans certaines néphrites aiguës, graves, rapidement mortelles, ou à la période terminale des néphrites subaiguës ou chroniques, chez les individus qui meurent de leurs lésions rénales, qu'on trouve, nettement réalisée, cette insuffisance complète et continue.

Les indications de la cryoscopie nous semblent, en somme, éclairer certaines parties de la physiologie pathologique des néphrites, la perméabilité rénale restant l'élément principal de pronostic, quel que soit le type anatomo-clinique.

Il n'est pas sans intérêt de voir la physiologie pathologique éclairée par la cryoscopie des urines, comme l'anatomie-

pathologique, guidée par la clinique, conduire à la conception uniciste du mal de Bright; les principales formes, en apparence bien distinctes, sont reliées par une série de types de transition, dont les lésions et les symptômes, comme les processus physiologiques, présentent entre eux, à des degrés divers, les plus grandes analogies.

TOXINE ET ANTITOXINE TYPHIQUES

Ce travail a pour objet l'étude expérimentale du sérum antityphique du professeur Chantemesse.

Mais, pour apprécier l'action de ce sérum, il nous a paru nécessaire de préciser auparavant les processus grâce auxquels l'organisme se défend spontanément contre l'intoxication typhique. Nous nous sommes préoccupé avant tout de préparer une toxine plus pure et plus active que celles obtenues jusqu'ici.

Préparation de la toxine typhique.

Les bacilles très virulents obtenus en grande quantité par râclage de cultures sur gélose en larges surfaces sont rapidement lavés à l'eau, qui les débarrasse des impuretés du milieu de culture, puis séparés par centrifugation. Ils sont alors placés dans des tubes fermés à la lampe et remplis d'une solution osmotique d'urée à 2 0/0, qui favorise la diffusion des substances contenues à leur intérieur. On les soumet alors à des congélations successives à la température de — 21°, obtenue dans un appareil approprié, à l'aide du chlorure de méthyle; dans l'intervalle des congélations qui durent deux heures, les tubes sont placés dans une étuve à la température de 58°. Au bout de 8 à 15 jours, la plupart des bacilles sont détruits et les produits solubles qu'ils renferment ont diffusé dans le liquide. Les bacilles sont alors séparés par centrifugation et le liquide surnageant constitue la toxine typhique que nous avons utilisée dans nos expériences.

Grâce à l'emploi des solutions osmotiques, grâce à la méthode des congélations successives, mais surtout à cause du soin

que nous avons pris de conduire toutes nos manipulations à l'abri de l'air, la toxine typhique ainsi préparée est plus active que celles obtenues jusqu'à ce jour, 7 à 8 fois plus que celle de Sanarelli, 2 à 3 fois plus que celle du professeur Chantemesse. Elle présente enfin le grand avantage, pour l'expérimentation, d'être exempte d'impuretés.

Etude analytique des phénomènes réactionnels et des lésions dans l'intoxication typhique expérimentale.

Le sang. — Aussitôt après l'injection de doses non mortel-

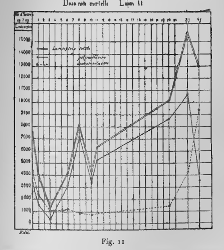


Fig. 11

les de toxine typhique au lapin, survient une destruction leu-

cocytaire intense, réalisée surtout aux dépens des polynucléaires granuleux qui disparaissent presque complètement du sang. Au bout de 3 à 4 heures, apparaissent des polynucléaires néoformés et même leurs formes jeunes, les myélocytes neutrophiles; puis, sous l'influence d'un poison à action tardive contenu dans la toxine, on observe une nouvelle destruction de leucocytes entre la 7e et la 10e heure. L'hyperleucocytose qui survient ensuite persiste plusieurs jours; elle est caractérisée par une prédominance marquée des mononucléaires (fig. 11). Le nombre des globules rouges ne subit pas de variations importantes.

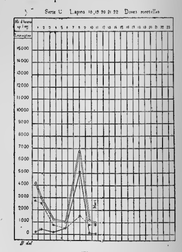


Fig. 12.

A la suite de l'injection des doses mortelles, la leucocytose subit les mêmes oscillations que lorsqu'on injecte des doses

non mortolles; mais, dans les instants qui précèdent la mort, on constate toujours uno hypoleuoocytose marquéeot progressivo (fig. 12).

Enfin chez les lapins immunisés par les injections répétées de toxino typhique, l'injoction d'une dose élevée de cette toxine détermino une hypoleucocytose beaucoup moins marquée et moins élective pour les polynucléaires quo chez los lapins neufs. Au bout do quelquos heures surviont un afflux progressif do loucocytos (fig. 13).

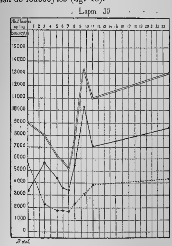


Fig. 13.

Ainsi la toxine typhique n'agit pas indifféremment sur les divers éléments du sang; elle frappe avec élection les globules blancs et parmi ceux-ci les polynucléaires, c'est-à-dire les microphagos.

Tel est le résumé des résultats concordants obtenus à la suite de nombreuses expériences, dans lesquelles l'examen du sang a été pratiqué heure par heure après les injections de toxine.

La rate. — La rate a pour fonction de débarrasser l'appareil circulatoire, à l'aide de ses macrophages, des polynucléaires morts ou altérés qui l'encombrent et concourt en plus à la genèse des éléments de la série lymphoïde; elle ne participe pas d'une façon appréciable, sauf lorsqu'on adjoint aux injections de toxine les saignées répétées, à la néoformation des éléments de la série myélogène.

Nous avons surtout étudié avec soin l'évolution du macrophage dans la rate; cet élément atteint dans l'intoxication typhique, comme on peut le voir sur les planches jointes à notre thèse, des dimensions considérables et peut englober jusqu'à 200 polynucléaires.

Les ganglions lymphatiques et les plaques de Peyer. — Les ganglions lymphatiques, surtout ceux du mésentère, les plaques de Peyer et les follicules clos de l'intestin ont les mêmes fonctions que la rate; toutefois, l'activité des macrophages y est toujours plus discrète et s'exerce surtout vis-à-vis des globules rouges égarés dans les voies lymphatiques.

La moelle osseuse. — La moëlle osseuse recouvre rapidement son activité après l'injection de toxine et présente une réaction neutrophile et éosinophile qui va croissant jusqu'à la 12e heure et se maintient ensuite pendant plus de 15 jours. Excluant l'intoxication mortelle, caractérisée par les lésions de la moëlle osseuse et l'insuffisance de ses réactions, nous avons été amené à placer dans cet organe la source des microphages; leur genèse rapide à la suite de l'injection pourvoit au remplacement des polynucléaires neutrophiles détruits par la toxine.

L'excès même de la réaction, qui correspond aux poussées

d'hyperleucocytose constatées par l'examen du sang, aseure la victoire de l'organisme.

Cette étude des organes hématopoiétiques a été, comme celle du sang, poursuivie heure par heure après les injections non mortelles, mortelles et répétées de toxine typhique.

L'INTESTIN. — Contrairement aux conclusions de Sanarelli,



Fig. 14. — Intestin grele d'un lapin normal.

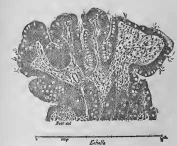


Fig. 15. — Intestin grêle d'un lapin ayant succombé à l'injection de toxine typhique.

l'épithélium de la muqueuse intestinale ne se détache pas *par grands lambeaux* à la suite de l'injection de toxine typhique; Sanarelli a été trompé par un artifice de préparation.

On observe en réalité l'évolution muqueuse d'un grand nombre des cellules de la muqueuse; d'où la sécrétion muqueuse abondante qui entre pour une part dans la production de la diarrhée, et rend moins facile la résorption des poisons contenus dans l'intestin (fig. 14 et 15).

Les autres organes. — Los cellules nobles du foie, des reins, du système nerveux, au moins dans l'intoxication aiguë non mortelle, ne montrent que des modifications légères, transitoires, incapables d'atteindre leur vitalité.

La défense de l'organisme contre les poisons typhiques dans l'intoxication expérimentale et dans la fièvre typhoïde.

Les constatations qui précèdent mettent en évidence le rôle primordial que joue le leucocyte polynucléaire, le microphage, dans la défense de l'organisme contre la toxine typhique. Fixant sur lui le groupement haptophore des molécules de toxine, suivant la conception d'Ehrlich, le microphage fixe de ce fait leur groupement toxophore, en subit les effets et meurt; mais pour un temps les cellules nobles sont protégées. La néoformation rapide des polynucléaires par la moëlle osseuse pourvoit au remplacement des leucocytes détruits et protège l'organisme contre l'action des produits secondaires dérivés de la toxine.

Nous avons eu la preuve directe de la destruction des polynucléaires par l'examen du sang et surtout par celui de la rate, où nous avons retrouvé leurs cadavres inclus dans les macrophages. Les produits de digestion peuvent être suivis, dans le foie, où nous avons trouvé une surcharge lécithique, dans l'urine qui renferme des nucléo-albumines.

On peut donner une preuve indirecte du rôle du leucocyte en montrant que, lorsque son activité ne s'exerce pas, la mort de l'animal survient sous l'influence de doses très minimes de toxine. C'est ce qui so produit dans le cas où la toxine est injectée dans le cerveau; la toxine se fixe alors,

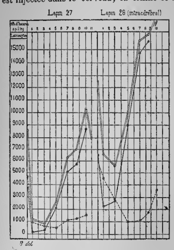


Fig. 16.

pour la plus grande partie, sur les cellules nerveuses, les destructions leucocytaires sont minimes (fig. 16); les lapins succombent, bien que la dose soit cinq à dix fois moindre que la dose mortelle en injection sous-cutanée.

C'est encore ce que l'on observe chez les lapins qui ont reçu de la teinture d'opium qui paralyse les leucocytes; la narcotisation rend les leucocytes insensibles à l'action de la

toxine et assure leur survie; par contre, les lapins succombent à l'injection de doses non mortelles pour les témoins (fig. 17).

Lorsqu'on injecte au lapin une dose mortelle de toxine, les leucocytes ne peuvent la fixer en totalité, une partie

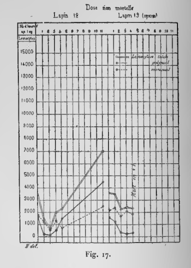


Fig. 17.

atteint les centres nerveux. La mort survient par suite de l'action de la toxine sur les cellules essentielles à la vie, et aussi parce qu'il se produit une vaso-dilatation viscéralo considérable qui entrave la régénération des leucocytes.

Chez les lapins immunisés par les injections répétées de toxine, l'injection d'une dose mortelle pour les lapins neufs détermine une destruction leucocytaire minime; les polynu-

cléaires semblent plus résistants. Il est vrai que la moëlle osseuse en activité déverse immédiatement dans la circulation les leucocytes qu'elle renferme.

Les moyens de défense chez l'homme, au cours de la fièvre typhoïde, sont les mêmes que chez le lapin dans l'intoxication typhique expérimentale. C'est encore le leucocyte poly-

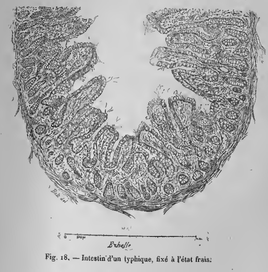


Fig. 18. — Intestin d'un typhique, fixé à l'état frais.

nucléaire qui attire sur lui la toxine et, par sa mort, protège l'organisme. On retrouve en effet dans la rate les macrophages remplis de polynucléaires dégénérés et l'urine renferme les nucléo-albumines qui proviennent de leur destruction. La moëlle osseuse, contrairement à l'assertion de Nægeli,

est en activité et renferme, en grand nombre, tous les éléments de la série myélogène; le sang contient beaucoup de myélocytes. L'hypoleucocytose, observée à certaines périodes de la maladie, n'est donc pas en rapport avec l'absence de réaction de la moëlle osseuse; elle prouve qu'à ce moment la destruction leucocytaire l'emporte sur la néoformation. L'intestin, chez l'homme comme chez le lapin, n'est jamais le siège de lésions desquamatives, en dehors des plaques de Peyer; on observe seulement l'évolution muqueuse de la plupart des cellules épithéliales (fig. 18), en rapport avec la diarrhée; la sécrétion de mucus, grâce à la viscosité qu'il communique au contenu intestinal, s'oppose à la réabsorption des poisons éliminés par la bile ou par la muqueuse intestinale.

Les légères différences que l'on peut constater chez l'homme et le lapin, telles que le développement du processus macrophagique dans la moëlle osseuse humaine, ne permettent pas de nier la similitude des processus réactionnels.

L'antitoxine typhique.

Le sérum antityphique, obtenu chez le cheval à la suite des injections de toxine typhique répétées au moins pendant deux ans, possède un pouvoir agglutinant élevé (1 pour 100000), mais ne paraît pas avoir d'action bactéricide *in vitro*.

Il protège les animaux contre l'infection par les bacilles d'Eberth virulents, en rendant les phagocytes moins sensibles à l'action des toxines sécrétées par ces bacilles et en stimulant leur activité. Dans une des planches de notre thèse, est représenté l'exsudat intrapéritonéal de cobayes qui ont reçu dans le péritoine 2 cc. de culture de bacilles d'Eberth, l'un d'eux ayant reçu 24 heures auparavant 1 cc. de sérum antityphique. Il est aisé de se rendre compte que, déjà au bout

de 12 heures, presque tous les bacilles sont englobés par de nombreux leucocytes chez le cobaye qui a reçu le sérum, tandis que, chez le témoin, l'exsudat est pauvre en sérum, et la grande majorité des bacilles sont libres. Au bout de 4 heures, la différence est encore plus nette, car il n'existe plus un seul bacille libre chez le premier cobaye.

Ce sérum possède également un pouvoir antitoxique très marqué; nous l'avons examiné successivement lorsque le sérum est injecté avant, en même temps, ou après la toxine. Injecté préventivement, de 2 à 4 h. avant la toxine, il protège le lapin contre les effets d'une dose quatre fois mortelle. Les animaux se comportent alors, quant aux variations leucocytaires, comme les lapins immunisés par les injections faibles et répétées de toxine. Contrairement à ce qui se passe pour le sérum antidiphtérique, il est impossible, quelle que soit la dose de sérum antityphique injectée, de protéger le lapin contre l'action de doses de toxine plus de quatre fois mortelles.

Lorsque le sérum est injecté en même temps que la toxine, son action est moins efficace, car les animaux qui ont reçu plus de deux fois la dose mortelle succombent. Quand les lapins survivent, la destruction initiale des leucocytes se produit comme chez les témoins, ce qui prouve bien que l'antitoxine n'agit pas en neutralisant *in vivo* la toxine ; par contre, les réactions leucocytaires sont plus précoces, plus intenses, et le taux des polynucléaires est plus élevé que chez les témoins. L'examen des organes hématopoiétiques, pratiqué à intervalles rapprochés après l'injection de toxine, met en évidence, chez les lapins témoins, une congestion intense qui entrave la genèse des leucocytes et qui ne se retrouve pas chez les lapins soumis à l'influence du sérum ; chez ces derniers, la moelle osseuse présente une activité précoce qui devient considérable au bout de 10 heures.

Le sérum antitoxique agit donc en rendant les leucocytes

moins sensibles à l'action nocive de la toxine et en exagérant d'une façon très marquée la réactiondes organes hématopoiétiques.

Injecté après la toxine, le sérum amène la survie des animaux avec d'autant moins de probabilité que le temps qui

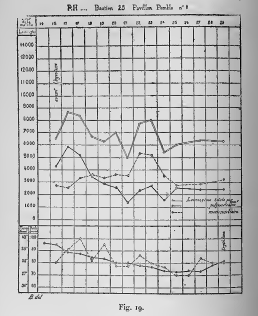


Fig. 19.

s'est écoulé entre les deux injections de toxine et de sérum est plus grand. D'où l'indication d'injecter le sérum chez l'homme d'une façon aussi précoce que possible.

Chez le typhique, l'injection do sérum détermine une pousséeleucocytaireaccentuée(fig.19)etlaréapparition rapido des éosinophiles. De plus, le pouvoir agglutinant du sérum s'élève nettement. Les processus de guérison spontanée sont exagérés; la chute de la température, les modifications du sang ot des urines spéciales à la déforvescence, s'accomplissent généralement en 4 à 8 jours après l'injection, lorsquo cette dernière ost pratiquéo au début du second septenaire, plus lentement quand l'intervention thérapeutique est plus tardive.

La durée de l'action prévontivo du sérum, déterminée oxpérimentalement, est supérieuro à 6 jours et inférieure à 15; l'immunité passive que confère l'injection dure on moyenno 10 à 12 jours.

Enfin, l'immunisation active par les injections de toxine s'obtiont plus aisément et avec moins de dommages pour l'organisme chez los lapins qui ont reçu, avant toute injection de toxine, une petite quantité de sérum. Nous avons pensé que cette observation pourrait êtro mise à profit dans la préparation du sérum antityphique et qu'il serait utile de soumettre les chevaux neufs à l'action du sérum avant de pratiquer les injections de toxino; la durée do l'immunisation sera ainsi sensiblement raccourcie et l'on aura moins à craindre do voir mourir les chevaux.

Telles sont les considérations que nous a suggérées l'étude attentive de la réaction du sang et dos organes hématopoiétiques chez l'homme et chez les animaux à la suite de l'intoxication typhique spontanée ou expérimentale, et qui nous ont permis de concluro à l'efficacité du sérum antityphique et de préciser le mécanisme de son heurouse intervention.

TABLE DES MATIÈRES

Poitiers. — Imprimerie Blais et Roy.